

Radioterapia en el cáncer de mama diseminado

Dr. Antonio Sola V.
Instituto Oncológico,
Clínica Las Condes.

Resumen

La radioterapia tiene un importante rol paliativo en los pacientes con cáncer diseminado, mejorando su calidad de vida. Las indicaciones más frecuentes de irradiación paliativa del cáncer de mama son las metástasis óseas dolorosas. Otras condiciones son las metástasis cerebrales y el síndrome de compresión medular. Existen diversos esquemas de irradiación, que tienen resultados similares. La radioterapia frecuentemente debe ser complementada con procedimientos invasivos como fijación ósea, descompresión medular o resección de metástasis cerebrales, logrando resultados significativamente mejores, no sólo en calidad sino en tiempo de sobrevida. La radiocirugía de las oligometástasis cerebrales obtiene resultados similares a la resección, constituyendo una opción complementaria a la irradiación cerebral.

El objetivo principal de la radioterapia en el manejo del cáncer metastásico es el control de los síntomas y complicaciones producidos por la enfermedad a nivel local y a distancia, contribuyendo a mejorar la calidad de vida del paciente. Por lo tanto sus indicaciones dependen de cada caso individual.

Las condiciones en el cáncer de mama

diseminado que con frecuencia requieren de manejo con radioterapia son tres: las metástasis óseas, el síndrome de compresión medular y las metástasis cerebrales.

METÁSTASIS ÓSEAS

Los objetivos específicos de la radioterapia en el manejo de las metástasis óseas son el control de dolor, la prevención de la compresión medular, la mantención de la estabilidad de la columna, control de la lesión metastásica y la mejoría de la calidad de vida.

Los esquemas de irradiación más usados son 8, 20 y 30 Gy en 1, 5 ó 10 fracciones (1).

Los ensayos y metaanálisis que comparan los distintos fraccionamientos coinciden en que el resultado es similar, con mayor necesidad de reirradiación y menor toxicidad aguda en los esquemas más cortos (2,3,4). La recomendación es usar los esquemas acortados para pacientes con una expectativa de vida corta, y esquemas de mayor dosis para pacientes con enfermedad más limitada. En pacientes con enfermedad metastásica ósea extendida, puede estar indicada la irradiación hemicorporal, superior o inferior, con límite en el nivel de las crestas ilíacas. El resultado de esta técnica, con dosis única

o fraccionada, es un alivio más precoz del dolor, aunque su mayor impacto en la médula ósea puede limitar el uso de quimioterapia posterior (5,6).

SÍNDROME DE COMPRESIÓN MEDULAR

La compresión medular secundaria a metástasis constituye una emergencia oncológica. Es la segunda causa, en frecuencia, de complicaciones neurológicas del cáncer, después de las metástasis cerebrales. A su vez, el cáncer de mama es la causa más frecuente de síndrome de compresión medular, con casi un tercio del total de los casos (7).

Los factores pronósticos que determinan la evolución del cuadro son la función ambulatoria previa a tratamiento, la velocidad de desarrollo del déficit motor, la localización de las metástasis, las características del tumor primario, el uso de cirugía y la respuesta a corticoides (8,9). En estos casos, siempre que sea posible, la irradiación debe asociarse a cirugía, lo que permite una mejoría significativa en el plazo (126 vs 35 días) y el porcentaje (56% vs 19%) de recuperación de la ambulancia y mantención de la continencia y scores funcionales por tiempo más largo y reducción en el requerimiento de esteroides y narcóticos, además de una prolongación significativa de la supervivencia global (10).

NUEVOS ENFOQUES DE RADIOTERAPIA EN COLUMNA: RADIOCIRUGÍA E INTENSIDAD MODULADA

La radiocirugía es un procedimiento que utiliza múltiples haces o arcos de radiación que convergen en uno o varios isocentros a través de distintos puntos de entrada, con técnica estereotáxica.

Su objetivo es entregar una dosis alta en fracción única sobre un volumen blanco limitado, con mínima irradiación de tejidos normales.

Las lesiones de columna bien circunscritas, sin compromiso medular, en au-

sencia de inestabilidad evidente, en particular cuando el abordaje quirúrgico es técnicamente difícil o existe recurrencia post quirúrgica, y en pacientes con comorbilidades significativas con corta expectativa de vida, pueden tratarse con radiocirugía. La irradiación previa no contraindica su uso (11,12). En un reporte de 50 pacientes de cáncer de mama con 68 lesiones, el alivio del dolor axial y/o radicular mejoró en el 96% de los pacientes, no ocurrieron nuevos déficits neurológicos en el seguimiento ni hubo toxicidad aguda por la radiación (13).

La intensidad modulada (IMRT) es una técnica ultraconformada que utiliza equipamiento de alta tecnología para variar los perfiles de dosis de los haces de radiación, permitiendo la protección selectiva de estructuras ubicadas dentro o inmediatas al volumen que se desea irradiar. Permite tratar lesiones de cualquier volumen y forma, incluso en territorios con irradiación previa. Está indicada en recurrencia post quirúrgica o metástasis de histologías de menor sensibilidad, en especial si el abordaje quirúrgico es técnicamente difícil (14).

METÁSTASIS CEREBRALES

El cáncer de mama es la segunda causa de metástasis cerebrales (15%), luego del cáncer de pulmón. La mediana de supervivencia sin tratamiento es un mes, y con apoyo esteroideal de dos meses.

El objetivo del tratamiento es mejorar o mantener la calidad de vida, reducir o evitar la terapia esteroideal y eventos relacionados y mejorar la supervivencia global.

La radioterapia encefálica reduce la intensidad de los síntomas neurológicos y disminuye significativamente las muertes debidas a causas neurológicas. La tasa de respuesta global es del 50 al 85% y la mediana de supervivencia es cuatro meses, dependiendo del sitio e histología del primario y de la magnitud de la diseminación.

Los diversos fraccionamientos usados en el manejo de las metástasis cerebrales

tienen resultados similares. Dos ensayos del RTOG randomizaron pacientes en distintos esquemas, entre 40 Gy en tres o cuatro semanas, 30 Gy en dos o tres semanas y 20 Gy en una semana (15). Las tasas de respuesta global y la mediana de supervivencia fueron equivalentes en todas las ramas del estudio. Los grupos tratados en tiempos cortos, con fracciones elevadas, respondieron más rápidamente, pero la duración de la respuesta y el tiempo a la progresión fueron similares. Otros esquemas más acertados han mostrado reducción en el tiempo a nuevos eventos. Tampoco se ha demostrado mayor beneficio con aumento de dosis ni esquemas hiperfraccionados (16).

Durante los años 90, la asociación de radioterapia encefálica con resección de las metástasis significaron un avance, aumentando la mediana de supervivencia a 10 meses. Dos ensayos (17,18) mostraron que la cirugía más radioterapia encefálica fue superior a radioterapia encefálica sola. El tratamiento combinado se transformó en la terapia estándar.

En los últimos años, el uso de la radiocirugía ha permitido igualar los resultados de la resección, manteniéndose como estándar alternativo a la cirugía para pacientes con hasta tres metástasis cerebrales (19). La radiocirugía no reemplaza la irradiación cerebral (20), ya que utilizada sola tiene a un mayor riesgo de recurrencia tumoral sintomática asociada a déficit neurológico (21,22).

En un análisis sistemático de la literatura, la Sociedad Americana de Radioterapia y Oncología (ASTRO) (23) establece los niveles de evidencia para el rol de la radiocirugía en metástasis cerebrales:

- La irradiación encefálica más radiocirugía es mejor que la irradiación encefálica para control local en pacientes con 1-3 metástasis (Nivel I-III).
- La sobreimpresión con radiocirugía se asocia a mayor supervivencia en los pacientes con metástasis únicas y a menor necesidad de uso de corticoides (Nivel II-III).

- La sobreimpresión con radiocirugía no mejora la sobrevida global en pacientes con múltiples metástasis (Nivel I-III).
- La radiocirugía sola no altera la sobrevida en relación a la irradiación encefálica (Nivel I-III).
- La omisión de irradiación encefálica resulta en una reducción del control tumoral intracraneal local y distante (I-III).
- La radiocirugía tiene bajo riesgo. La calidad de vida no ha sido reportada.

BIBLIOGRAFÍA

- 1> Roos D. E.: Continuing reluctance to use single fractions of radiotherapy for metastatic bone pain: an Australian and New Zealand practice survey and literature review *Radiother & Oncol* 2000 56:315-322.
- 2> Steenland E, Leer J, van Houwelingen H. et al: The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study; *Radiotherapy and Oncology* 1999; 52: 101-109.
- 3> Hartsell WF., Scott CB. et al; Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases *J Natl Cancer Inst* 2005;97:798 ñ 804.
- 4> Wu JSY, Wong R, Johnston M, Bezjak A, Whelan T: Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases *J. Int. J. Radiat Oncol Biol. Phys.*, 2003; 55(3):594-605.
- 5> Salazar OM, Scarantino CW. Theoretical and practical uses of elective systemic (half-body) irradiation after 20 years of experimental designs. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997 Nov 1;39(4):907-13.
- 6> Salazar OM, Sandhu T. et al: Fractionated half-body irradiation (HBI) for the rapid palliation of widespread, symptomatic, metastatic bone disease: a randomized Phase III trial of the International Atomic Energy Agency (IAEA) *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50(3):765-775.
- 7> Fuller B. G.: *Oncologic Emergencies*, en: De Vita's Principles and Practice of Oncology, 6th Ed. 2002, pp 2617-2633.
- 8> Helweg-Larsen S., Sørensen PS, Kreiner S: Prognostic factors in metastatic spinal cord compression: a prospective study using multivariate analysis of variables influencing survival and gait function in 153 patients: *Int. J. Radiat Oncol Biol. Phys.*, 2000; 46(5):1163ñ1169.
- 9> Rades D., Heidenreich F, Karstens JH: Final results of a prospective study of the prognostic value of the time to develop motor deficits before irradiation in metastatic spinal cord compression; *Int. J. Radiat Oncol Biol. Phys.*, 2002; 53(4): 975ñ979.
- 10> Regine WF, Tibbs PA. et al: Metastatic spinal cord compression: a randomized trial of direct decompressive surgical resection plus radiotherapy vs. radiotherapy alone: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57(2):S125.
- 11> Gerszten PC, Ozhasoglu C. et al. Evaluation of CyberKnife frameless real-time image-guided stereotactic radiosurgery for spinal lesions. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2003;81(1-4):84-9.
- 12> Kavanagh BD, McGarry RC, Timmerman RD. Extracranial radiosurgery (stereotactic body radiation therapy) for oligometastases. *Semin Radiat Oncol.* 2006 Apr;16(2):77-84.
- 13> Gerszten PC, Burton SA, Welch WC, Brufsky AM, Lembersky BC, Ozhasoglu C, Vogel WJ. Single-fraction radiosurgery for the treatment of spinal breast metastases. *Cancer.* 2005;104(10):2244-54.
- 14> Klish MD, Watson GA, Shrieve DC. Radiation and intensity-modulated radiotherapy for metastatic spine tumors. *Neurosurg Clin N Am.* 2004 Oct;15(4):481-90. Review.
- 15> Borgelt B, Gelber R, Kramer S, et al. The palliation of brain metastases. Final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980;6:1.
- 16> Murray K, Scott J, Greenberg C., M., et al: A Randomized Phase III Study of Accelerated Hyperfractionation Versus Standard in Patients with Unresected Brain Metastases: A Report of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9104 *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, 1997; 39(3):571-574.
- 17> Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW et al: A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med.* 1990 Feb 22;322(8):494-500.
- 18> Vecht CJ., Asma-Reiche H., Noordijk EM. et al: Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol.* 1993 Jun;33(6):583-90.
- 19> Andrews D., Scout C. et al : Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial; *Lancet* 2004; 363:1665ñ72.
- 20> Sneed PK., Lamborn KR. et al: Radiosurgery For Brain Metastases: Is Whole Brain Radiotherapy Necessary? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43:549-558, 1999.
- 21> Regine W., Huhn JL. et al: Risk o Symptomatic Brain Tumor Recurrence And Neurologic Deficit After Radiosurgery Alone in Patients With Newly Diagnosed Brain Metastases: Results And Implications *Int J Rad Oncol, Biol, Phys* 2002; 52(2):333-338.
- 22> Aoyama H, Shirato H, Tago M. et al: Stereotactic Radiosurgery Plus Whole-Brain Radiation Therapy vs Stereotactic Radiosurgery Alone for Treatment of Brain Metastases A Randomized Controlled Trial; *JAMA* 2006; 295 (21): 2483-2491.
- 23> Mehta MP, Tsao MN., Whelan T J. et al: The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (Astro) Evidence-Based Review of the Role of Radiosurgery for Brain Metastases: *Int. J. Rad Oncol Biol. Phys.*, Vol. 63, No. 1, Pp. 37ñ46, 2005.